

AI

⑤1

Int. Cl. 2:

C 07 F 5/02

①9 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



DT 26 20 777 A 1

①1

# Offenlegungsschrift 26 20 777

②1

Aktenzeichen: P 26 20 777.2

②2

Anmeldetag: 11. 5. 76

④3

Offenlegungstag: 1. 12. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

⑤4

Bezeichnung: Neue Derivate des 1-Hydroxy-benzo-2,3, 1-diazaborins und Verfahren zu deren Herstellung

⑥1

Zusatz zu: P 25 33 918.8

⑦1

Anmelder: Chemie Grünenthal GmbH, 5190 Stolberg

⑦2

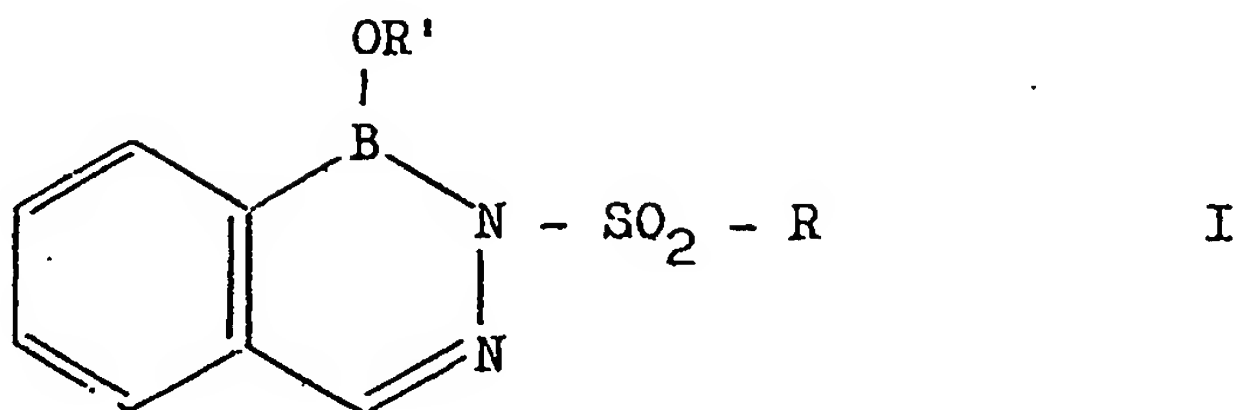
Erfinder: Wersch, Hubert Maria Agnes van, Dipl.-Chem. Dr.,  
Kerkraade (Niederlande); Herrling, Siegfried, Dipl.-Chem. Dr.,  
5190 Stolberg; Mückter, Heinrich, Dipl.-Chem. Dr., 5100 Aachen

DT 26 20 777 A 1

2620777

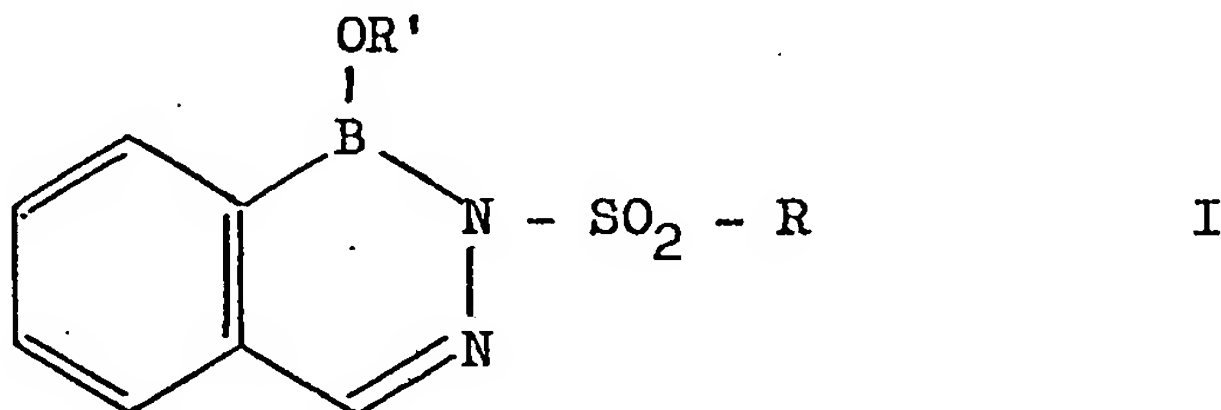
Patentansprüche

- 1) Neue Derivate des 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborins der Formel



worin R einen geradkettigen oder verzweigten, durch 1 bis 3 Halogenatome, vorzugsweise Chloratome, substituierten Alkylrest mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und R' für ein Wasserstoffatom oder für ein pharmazeutisch verträgliches Kation, vorzugsweise für ein Alkalimetallkation, steht.

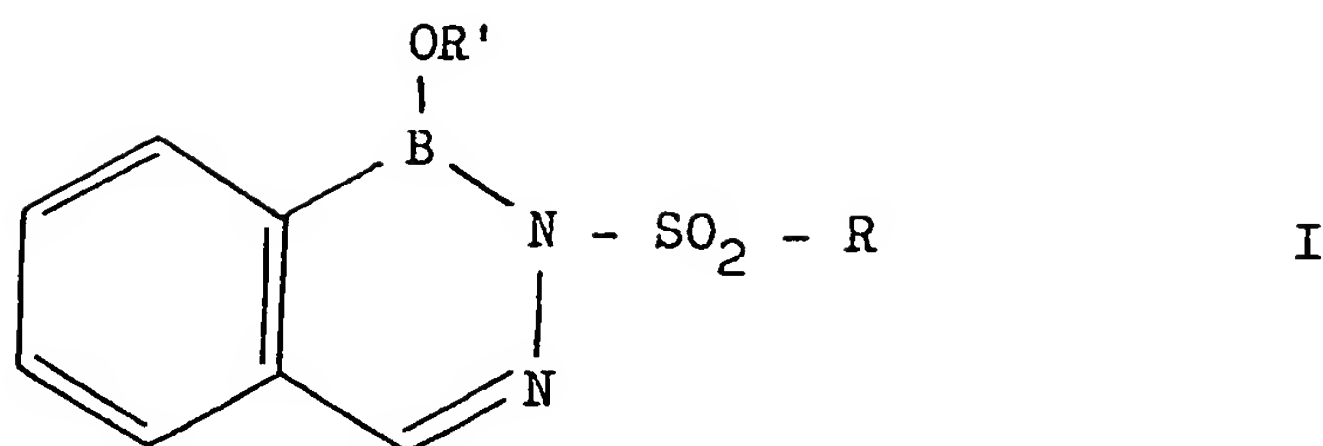
- 2) Neue Derivate des 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborins der Formel



worin R ein geradkettiger oder verzweigter, durch 1 Chloratom substituierter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist und R' die gleiche Bedeutung wie oben hat.

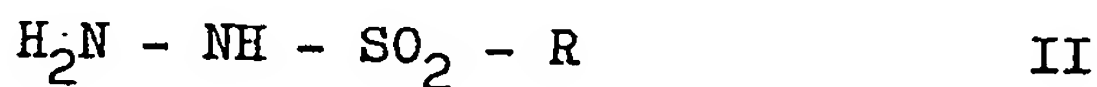
- 3) Neue Derivate des 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborins, in denen R die gleiche Bedeutung wie oben hat und R' für das Natriumion steht.
- 4) Verfahren zur Herstellung von neuen Derivaten des 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborins der Formel

709848/0078



worin R einen geradkettigen oder verzweigten, durch 1 bis 3 Halogenatome, vorzugsweise Chloratome, substituierten Alkylrest mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen bedeutet und R' für ein Wasserstoffatom oder für ein pharmazeutisch verträgliches Kation, vorzugsweise für ein Alkalimetallkation, steht, dadurch gekennzeichnet, daß man

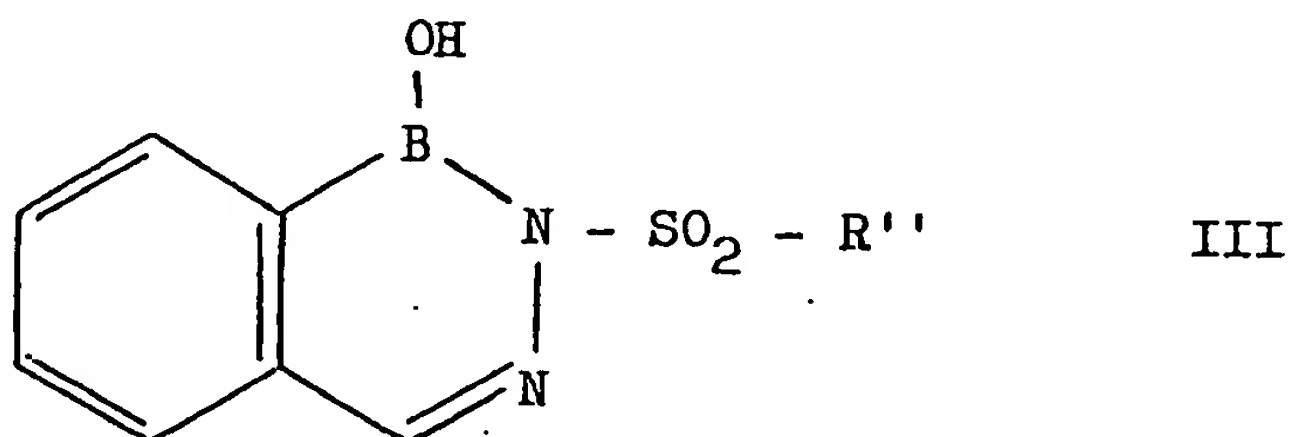
a) o-Formylphenylborsäure mit einer Verbindung der Formel



worin R die gleiche Bedeutung wie oben hat

umsetzt oder

b) zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I in denen R 2 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Halogenatome enthält, an den Alkylenrest einer Verbindung der Formel



worin R'' einen Alkylenrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet;

vorzugsweise unter Belichten und/oder Erwärmen Halogen oder Halogenwasserstoff addiert

und gegebenenfalls anschließend das erhaltene Produkt, in dem R' für Wasserstoff steht, in an sich bekannter Weise in ein Salz, in dem R' für ein pharmazeutisch verträgliches Kation steht, überführt.

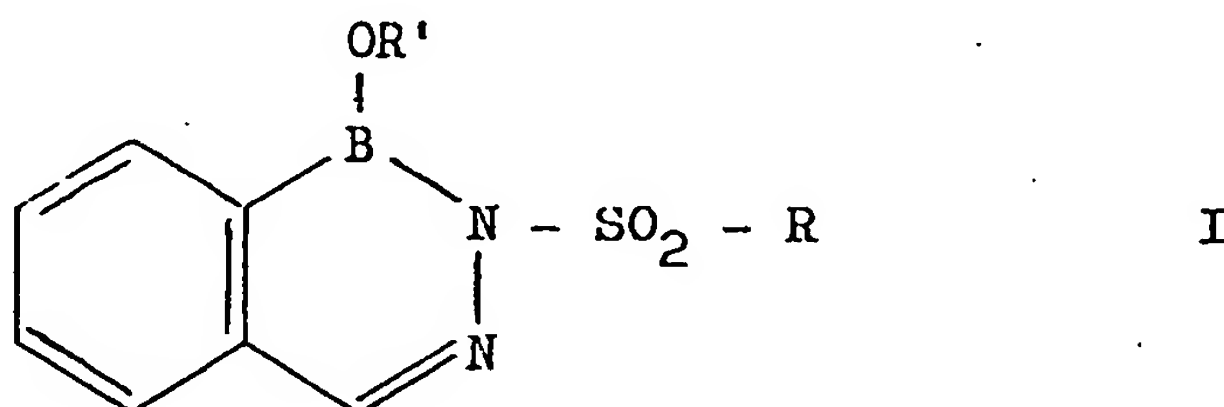
Patentanmeldung der Firma Chemie Grünenthal GmbH.,  
5190 Stolberg im Rhld.

WH 26 Neue Derivate des 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborins und  
Verfahren zu deren Herstellung.

Zusatz zur Patentanmeldung P 25 33 918.8

In den deutschen Offenlegungsschriften 1 670 346 und  
1 670 494 sind antibakteriell wirksame borhaltige hetero-  
cyclische Verbindungen beschrieben worden, bei denen  
es sich um 1-Hydroxy-2,3,1-diazaborinderivate handelt, die  
in der 5,6-Stellung mit einem Phenyl-, Naphthyl- oder  
Thienylenring verknüpft sind und die in der 2-Stellung den  
Rest einer aromatischen oder heterocyclischen Sulfosäure  
tragen. Diese Verbindungen weisen eine ausgeprägte anti-  
bakterielle Wirkung auf. Bevorzugt sind dabei Verbindungen,  
die sich vom 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborin ableiten.

Das Hauptpatent bezieht sich auf 1-Hydroxy-2-alkyl-sulfonyl-  
benzo-2,3,1-diazaborine und deren Salze bzw. die Herstellung  
dieser Verbindungen, wobei der Alkylrest 2 bis 5, vorzugswei-  
se 3 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Bei der weiteren Bear-  
beitung der Aufgabenstellung des Hauptpatentes wurde nunmehr  
gefunden, daß Verbindungen der Formel I



worin R einen geradkettigen oder verzweigten, durch 1 bis  
3 Halogenatome, vorzugsweise Chloratome, substituierten  
Alkylrest mit 1 bis 5, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoff-  
atomen, bedeutet und R' für ein Wasserstoffatom oder für  
ein pharmazeutisch verträgliches Kation, vorzugsweise  
für ein Alkalimetallkation, steht

709848/0078

gegen gramnegative Keime in hohem Maße wirksam sind. Beispielsweise wurden für die Verbindungen der Formel I, in denen R die aus der folgenden Tabelle ersichtliche Bedeutung hat und R' das Natriumion ist, die in der Tabelle genannten Werte für die  $DC_{50}$  (das ist diejenige Dosis in mg Substanz/kg Körpergewicht, deren Verabreichung bei 50 % der Versuchstiere Heilung der Infektion bewirkt) gefunden:

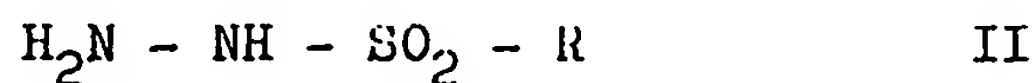
R	Infektion mit			
	E. coli p.o. (1)	s.c. (2)	B. proteus p.o.	s.c.
$-\text{CH}_2\text{Cl}$	12,4	11,8	15,0	15,0
$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	17,7	14,0	21,2	11,2

1) p. o. = perorale Verabreichung der Wirksubstanz

2) s. c. = subcutane Verabreichung der Wirksubstanz

Vorzugsweise enthalten die Verbindungen der Formel I nur ein Halogenatom, wobei weiterhin bevorzugt wird, daß dieses Halogenatom an einem Ende des Alkylrestes steht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden dadurch erhalten, daß man o-Formylphenylborsäure mit einem Sulfosäurehydrazid der Formel II



worin R die gleiche Bedeutung wie oben hat,

umsetzt und gegebenenfalls anschließend das erhaltene Produkt, in dem R' für Wasserstoff steht, in an sich

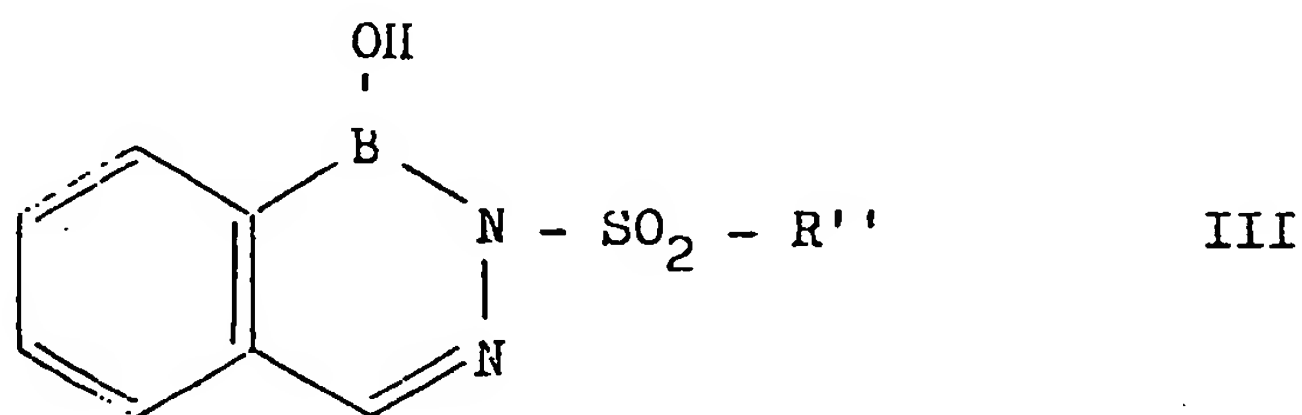
709848/0078

bekannter Weise in ein Salz, in dem dann R' für ein pharmazeutisch verträgliches Kation steht, überführt.

Da die Verbindungen der Formel II in vielen Fällen relativ instabil sind, geht man zweckmäßig so vor, daß man diese beispielsweise durch Reaktion des entsprechenden Sulfo-säurechlorids mit Hydrazinhydrat bildet und als Rohprodukte bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einsetzt.

Vorzugsweise erfolgt die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel II mit der o-Formylphenylborsäure in Gegenwart eines Lösungs- oder Suspensionsmittels, wie z. B. eines Alkohols, Dioxan, Tetrahydrofuran, Benzol, Toluol, Dimethylformamid usw., zweckmäßig bei erhöhter Temperatur.

Zur Herstellung solcher Verbindungen der Formel I, in denen R 2 bis 5 Kohlenstoffatome und 1 bis 2 Halogenatome enthält, dann man auch so vorgehen, daß man an den Alkylenrest einer Verbindung der Formel III



worin R'' einen Alkylenrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

(die Herstellung der Verbindungen der Formel III wird in der eigenen deutschen Patentanmeldung P..... vom gleichen Tage - internes Zeichen WH 22 - beschrieben) Halogen oder Halogenwasserstoff addiert. Dazu wird die Verbindung der Formel III zweckmäßig z. B. in Eisessig

oder in einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform oder Dichlormethan gelöst und unter Belichtung mit z. B. Chlor oder Brom behandelt, bis die Doppelbindung des Alkylenrestes R'' abgesättigt ist. Insbesondere bei der Addition eines Halogenwasserstoffs wie Chlor- oder Bromwasserstoff ist es zweckmäßig, das Reaktionsgemisch zur Beschleunigung der Reaktion zu erhitzen.

Aufgrund der mit dem Boratom verbundenen Hydroxylgruppe sind die Verbindungen der Formel I befähigt, Salze mit Basen zu bilden, wobei dann R' für ein Kation steht. Z.B. kann man Lösungen derartiger Salze dadurch herstellen, daß man eine Verbindung der Formel I mit verdünnter (0,1 - ca. 2n) Natron- oder Kalilauge, mit wässrigen Ammoniaklösungen oder mit wässrigen Lösungen von organischen Basen wie z. B. Triäthylamin, Äthylendiamin, Diäthanolamin usw. für kurze Zeit schüttelt. Insbesondere die Alkalisalze lassen sich aus diesen Lösungen leicht (z. B. durch Gefrier-trocknung) in fester Form gewinnen.

Da die Verbindungen nur geringe Toxizität aufweisen, sind sie zur Therapie gramnegativer Infektionen bei Mensch und Tier in hohem Maße geeignet. Sie können oral oder parenteral verabreicht werden, und zwar als solche oder nach Ein-arbeitung in an sich bekannte Zubereitungsformen wie Tabletten, Dragees, Sirupe, Tropfen, Lösungen usw.

Die folgenden Beispiele erläutern die Herstellung der Verbindungen näher. Bei der Durchführung wurde auf die Erzielung optimaler Ausbeuten kein Wert gelegt. Alle Temperaturangaben sind unkorrigiert.

#### Beispiel 1

a) Herstellung der Verbindungen der Formel II:

Die Halogenalkylsulfonylhydrazide der Formel II wurden



durch Umsetzung der entsprechenden Sulfosäurechloride mit Hydrazinhydrat analog den Angaben aus Can. J. Chem. 33 (1955) 1250 - 55 hergestellt. Es handelt sich um ölige, relativ instabile Substanzen, die als Rohprodukte bei dem erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzt wurden.

b) Herstellung der Verbindungen der Formel I:

0,05 Mol o-Formylphenylborsäure werden in 100 ml Äthanol gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 0,05 Mol der Verbindung der Formel II versetzt. Man erhitzt unter weiterem Rühren langsam zum Sieden. Nach ca. 5-minütigem Sieden läßt man auf etwa 30°C abkühlen und dampft dann im Vakuum bei einer Badtemperatur von 30 bis 40°C ein. Der Rückstand wird bei 0° aufbewahrt, wobei die gewünschten Produkte auskristallisieren. Durch Umkristallisation aus Methanol werden die Verbindungen der Formel I (R' = H) in reiner Form erhalten. Schmelzpunkte (F.P.) und erzielte Ausbeuten (in % der Theorie) ergeben sich aus der folgenden Tabelle:

R	F.P. in °C	Ausbeute:
$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}- \\   \\ \text{Cl} \end{array}$	116 - 118°	43,4 %
Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	102 - 104°	57,0 %

Beispiel 2

Ein Gemisch aus 10 ml Hydrazinhydrat und 90 ml Äthanol wird auf 0°C gekühlt und bei dieser Temperatur unter Rühren mit einer Lösung von 15 g Chlormethylsulfonylchlorid in 10 - 15 ml kaltem (0°C) Äthanol versetzt. Nach 30 Minuten wird das entstandene Hydrazinhydrochlorid abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Den öligen Rückstand löst man in 25 ml Äthanol, gibt diese Lösung zu einer Lösung von 15 g o-Formylphenylborsäure in 150 ml Äthanol und verfährt dann weiter wie in Beispiel 1b. Nach Umkristallisation aus Äthanol schmilzt das so in einer Ausbeute von 32 % der Theorie erhaltene 1-Hydroxy-2-chlormethylsulfonylbenzo-2,3,1-diazaborin bei 174 bis 175°C.

Analog dem in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Vorgehen kann man auch die erfindungsgemäßen 1-Hydroxy-benzo-2,3,1-diazaborinderivate mit folgenden Substituenten in der 2-Stellung (und weitere entsprechende Verbindungen) erhalten:

Brommethylsulfonyl-  
Dichlormethylsulfonyl-  
Trifluormethylsulfonyl-  
Trichlormethylsulfonyl-  
2-Chloräthylsulfonyl-  
1,2-Dichloräthylsulfonyl-  
1,2-Dibromäthylsulfonyl-  
2,2-Dichloräthylsulfonyl-  
2,2,2-Trifluoräthylsulfonyl-  
1,2-Dichlorpropylsulfonyl-  
1,3-Dichlorpropylsulfonyl-  
1,2,3-Trichlorpropylsulfonyl-

Patentansprüche

709848/0078